

САЙФИНА ЛИЛИЯ ФУАДОВНА

**СИНТЕЗ И АНТИМИКОБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ
ИЗОЦИАНУРАТОВ, СОДЕРЖАЩИХ ТИОЛЬНЫЕ, СУЛЬФИДНЫЕ,
СУЛЬФИНИЛЬНЫЕ, СУЛЬФОНИЛЬНЫЕ ГРУППЫ В N-АЛКИЛЬНОЙ
ЦЕПИ.**

02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Казань - 2009

Сайфина

Работа выполнена в Учреждении Российской академии наук Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра РАН

Научный руководитель: кандидат химических наук, доцент,
Фаттахов Саитгарей Галяевич

Официальные оппоненты: доктор химических наук
Катаев Владимир Евгеньевич;
доктор химических наук, профессор
Гафаров Айрат Нуреевич

Ведущая организация: ФГОУ ВПО «Чувашский государственный
университет» им. И.Н. Ульянова

Защита диссертации состоится 23 декабря 2009 года в 14 часов 30 минут на заседании диссертационного совета Д 022.005.01 при Учреждении Российской академии наук Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра РАН по адресу: 420088, г. Казань, ул. акад. Арбузова, 8, конференц-зал.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН

Отзывы на автореферат просим присылать по адресу: 4
ул. акад. Арбузова, 8, ИОФХ им. А.Е. Арбузова КазНЦ

НАУЧНАЯ БИБЛИОТЕКА КГУ



0000621160

Автореферат разослан 20 ноября 2009 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
кандидат химических наук

Р.Г. Муратова

Актуальность работы. Разнообразные производные 1,3,5-триазина широко применяются в различных областях человеческой деятельности. Эти соединения используются в сельском хозяйстве как инсектициды, фунгициды и гербициды, в текстильной промышленности – в качестве недорогих и качественных красителей, в полимерной промышленности – для получения пластмасс, обладающих высокими электроизоляционными, антикоррозийными и декоративными свойствами. Производные симм-триазина нашли широкое применение в медицине в качестве противоопухолевых, антивирусных, антибактериальных, антигельминтных диуретических и антидиабетических средств, а также для лечения сердечно-сосудистых, нервно-психических заболеваний, воспалительных процессов и т.д. В основном эти соединения представляют собой производные циануровой кислоты, производные же изоциануровой кислоты до сих пор остаются малоизученными соединениями.

Изоциануратам, содержащим различные гетероатомы в N-алкильных цепях посвящено относительно небольшое число публикаций. В основном они относятся к производным диаллилизотиоцианурата. Изоцианураты, содержащие атомы серы, практически не изучены. Имеющиеся данные касаются в основном соединений полученных в качестве побочных продуктов при изучении свойств других классов соединений (изоцианатов, замещенных тиазолов). Поэтому свойства и возможные области применения серасодержащих изоциануратов не изучались. Также практически не разработаны методы синтеза этих соединений, за исключением нескольких работ, проведенных в лаборатории химико-биологических исследований ИОФХ им.А.Е. Арбузова.

Между тем, введение атома серы в N-алкильную цепь открывает широкие синтетические возможности для конструирования клешневидных и макроциклических систем, способных селективно связывать ионы переходных и тяжелых металлов, служить в качестве активных компонентов мембран ионоселективных электродов и молекулярных рецепторов, кроме того, на основе этих соединений можно получить ряд биологически активных веществ, обладающих высокой избирательностью воздействия.

В связи с этим актуальным и перспективным представляются исследования по разработке эффективных методов синтеза, отличающихся простотой исполнения и основанных на доступных реагентах, изучение строения, реакционной способности и физиологической активности изоциануратов, содержащих в N-алкильной цепи атом серы.

Цель работы. Разработка методов синтеза моно- и бисзамещенных изоциануратов, содержащих в N-алкильной цепи атом серы в различной степени окисления (валентном состоянии) и изучение их химического поведения, а также изучение физиологической (антимикобактериальной) активности соединений полученных на их основе.

Научная новизна. Впервые проведено систематическое изучение производных изоциануровой кислоты, содержащих атом серы в N-алкильной цепи;

- получены неизвестные ранее моно- и бисзамещенные изоцианураты, содержащие в N-алкильной цепи на различном расстоянии от изоциануратного цикла атом серы в различных валентных состояниях;
- разработан простой и эффективный метод синтеза макроциклических дисульфидов, содержащих в контуре цикла изоциануратный и сульфидный фрагменты и потенциально редокс-переключаемой дисульфидной функции;

- обнаружено, что поведение 1-[ω-(метоксикарбонилметилтио)алкил]-3,5-диметилизотиоциануратов при окислении сульфидной группы до сульфинильной перекисью водорода в уксусном ангидриде определяется условиями проведения реакции, числом метиленовых групп между изотиоциануратным фрагментом и атомом серы и приводит к различным продуктам – сульфоксидам, сульфонам и α-ацилсульфидам, образующихся в результате реакции Пуммерера;
- установлено, что производные тиогликолевой кислоты на основе моно- и бисзамещенных изотиоциануратов оказывают ингибирующее действие на рост микобактерий туберкулеза в концентрации сравнимой с МИК (минимальная ингибирующая концентрация) изониазида - туберкулостатика I линии. Антимикобактериальная активность некоторых из синтезированных соединений на 1-1,5 порядка превосходит активность изониазида, при этом их токсичность на порядок меньше таковой изониазида.
- синтезировано и охарактеризовано 148 новых соединений.

Практическая значимость работы заключается в разработке простых в реализации и базирующихся на доступных исходных эффективных методов синтеза моно- и бисзамещенных изотиоциануратов, содержащих в N-алкильной цепи атом серы, и на их основе макроциклических структур, а также соединений обладающих антимикобактериальной активностью.

Апробация работы. Материалы диссертации докладывались на итоговой конференции Казанского Научного Центра РАН (Казань, 2008), 2-ой Международной конференции «Молекулярный дизайн и синтез супрамолекулярных структур» (Казань, 2002), конференции – школе для молодых ученых «Дифракционные методы исследования вещества: от молекул к кристаллам и наноматериалам» (Черноголовка, 2008 г).

Публикации. По материалам диссертации имеется 5 публикации, в том числе 3 статьи в центральных изданиях, тезисы 2 докладов на международных и российских конференциях.

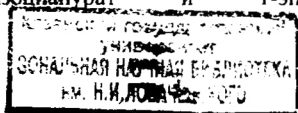
Объем и структура. Работа представлена на 176 страницах, содержит 30 таблиц, 18 рисунков и библиографию, включающую 186 наименований. Она состоит из введения, 3 глав, выводов и списка цитируемой литературы. Глава 1 представляет собой анализ методов синтеза производных изотиоциануровой кислоты. Глава 2 посвящена описанию разработки методов синтеза изотиоциануратов, содержащих в N-алкильной цепи сульфидные атомы серы и разнообразных структур на их основе, в том числе физиологически активных. Глава 3 – экспериментальная часть.

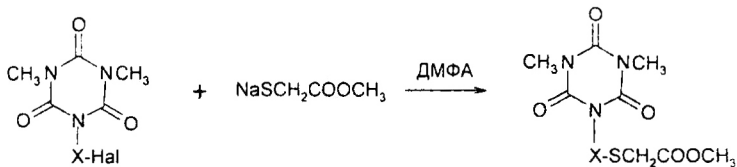
ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ.

1. Синтез исходных изотиоциануратов, содержащих в N-алкильных цепях сульфидные группы.

Получение сульфидов алкилированием тиолат-анионов – один из наиболее старых и до сих пор наиболее эффективных методов получения алифатических, ароматических сульфидов, а также сульфидов с гетероциклическими фрагментами.

В качестве алкилирующих агентов были использованы 1-(ω-галогеналкил)-3,5-диметилизотиоцианураты, 1-замещенные 3,5-(ω-галогеналкил)изотиоцианураты, 1-(2-гидрокс-3-хлорпропил)-3,5-диаллилизотиоцианурат и 1-эпоксипропил-3,5-диметилизотиоцианурат.

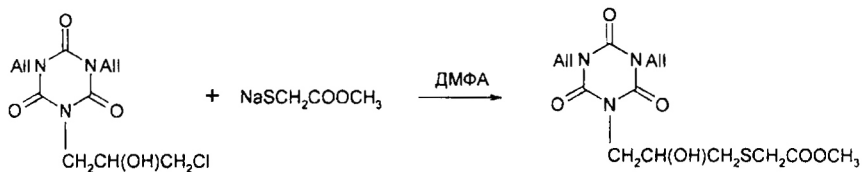




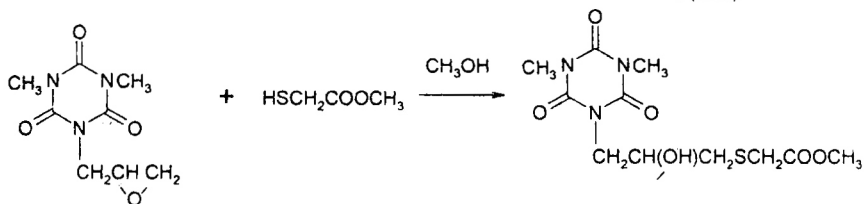
1 a-3 (59-94%)

X = (CH₂)_n; n=1(**1a**), 2(**1б**), 3(**1в**), 4(**1г**), 5(**1д**), 6(**1е**), 10 (**1ж**);

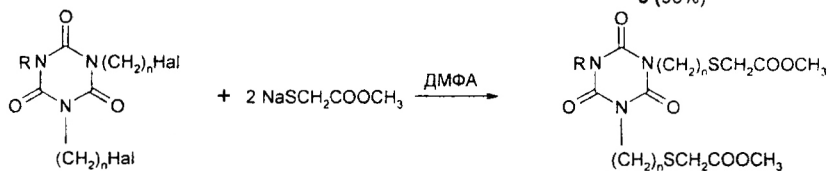
X = (CH₂)₂O(CH₂)₂ (**1з**)



2 (88%)



3 (96%)



4 a-e, 5 a-b (55-96%)

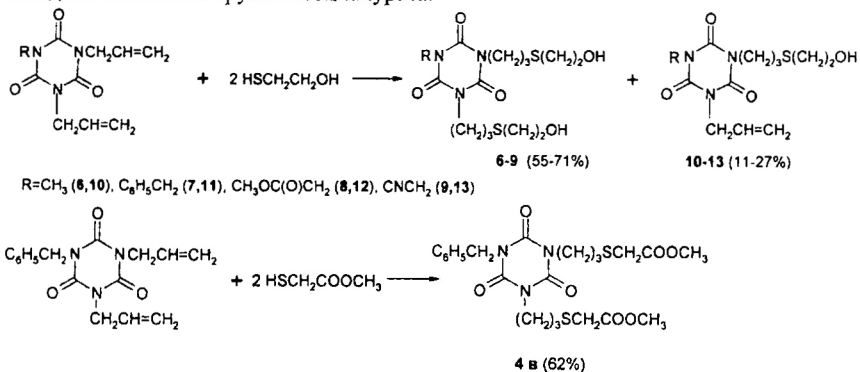
R=C₆H₅CH₂; n= 1(**4a**), 2(**4б**), 3(**4в**), 4(**4г**), 5(**4д**), 6(**4е**)

R=CH₃ n=1(**5a**), 2 (**5б**), 4(**5в**)

Об образовании целевых продуктов свидетельствует появление в ЯМР ¹H спектрах синглета метокси группы (3.66-3.74 м.д.), синглета метиленовых протонов SCH₂CO фрагмента (3.20-3.56 м.д), а также сдвиг сигналов протонов метиленовой цепочки в сильные поля по сравнению с исходными галогеналкилизотиоциануратами. Присоединение тиолов по двойной связи ненасыщенных соединений также является широко используемым методом получения сульфидов с хорошими выходами. Для получения продуктов присоединения по аллильным группам 1.3-

диаллилизотиоциануратов против правила Марковникова реакцию проводилась в присутствии катализатора радикальных процессов.

Взаимодействием 2-сульфанилэтанола или метилового эфира тиогликолевой кислоты с легкодоступными 1-замещенными 3,5-диаллилизотиоциануратами в присутствии катализатора радикальных процессов – динитрила азобисизомасляной кислоты – были получены 1-замещенные 3,5-бис[3-(2-гидроксиэтилтио)пропил]тиоцианураты (6-9) с выходами 55-70%, а также 1-бензил-3,5-бис[3-(метоксикарбонилметилтио)пропил]тиоцианурат с выходом 62% (4в). Кроме того, из реакционной смеси были выделены продукты присоединения по одной аллильной группе тиоцианурата.



Присоединение различных тиолов по двойным связям 1-замещенных диаллилизотиоциануратов является удобным методом получения разнообразных сульфидов в больших количествах, что обусловлено доступностью исходного – диаллилизотиоцианурата. Однако, в этом случае расстояние между изоциануратным фрагментом и атомом серы ограничено только тремя метиленовыми группами,

Производные изоциануровой кислоты, содержащие в N-алкильной цепи сульфидный атом серы, полученные вышеописанными методами, являются ключевыми исходными для дальнейших синтезов.

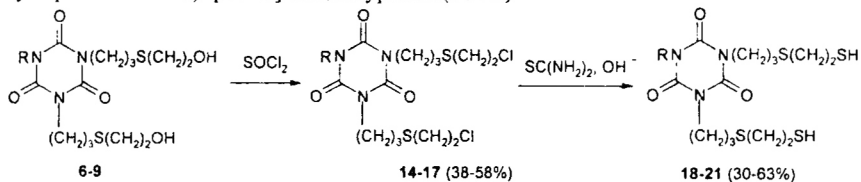
2. Синтез макроциклических и физиологически активных соединений на основе серосодержащих изоциануратов.

2.1. Макроциклы на основе 1-замещенных-3,5-бис[3-(2-гидроксиэтилтио)пропил]тиоциануратов.

Макроциклические соединения, содержащие в контуре макроцикла изоциануратный фрагмент, атомы серы и дисульфидную функцию перспективны в качестве активных компонентов мембран ионселективных электродов и молекулярных рецепторов. Их можно использовать для моделирования биологических систем, в которых участвуют атомы серы. В связи с вышеизложенным, была поставлена задача синтеза макроциклических соединений в ряду изоциануратов, содержащих в структуре не только редокс-переключаемый дисульфидный фрагмент, но и сульфидные атомы серы, способные как к комплексообразованию, так и к окислению.

Обработкой 1-замещенных 3,5-бис[3-(2-гидроксиэтилтио)пропил]тиоциануратов (6-9) хлористым тионилем получены соответствующие 1-замещенные 3,5-

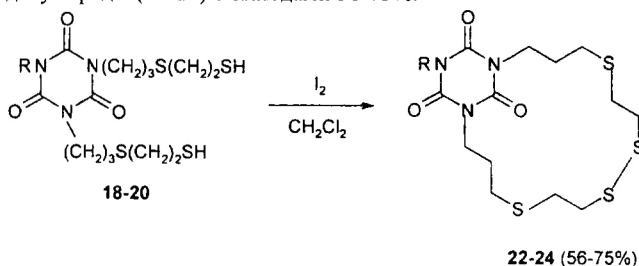
бис[3-(2-хлорэтилтио)пропил]изоцианураты (14-17). Взаимодействие последних с тиомочевинной с последующим гидролизом приводит к 1-замещенным 3,5-бис[3-(2-сульфанилэтилтио)пропил]изоциануратам (18-21)



R=CH₃ (6,14,18), C₆H₅CH₂ (7,15,19), CH₃OC(O)CH₂ (8,16,20), CNCH₂ (9,17,21)

В ИК-спектрах соединений 14-21 имеются полосы изоциануратного цикла; в спектрах соединений 14-17 появляется полоса средней интенсивности в области 865-860 см⁻¹, которая, вероятно, относится к связи C-Cl. В спектрах соединений 18-21 присутствует характерная для тиольной группы полоса слабой интенсивности при 2560 см⁻¹. Тиолы 18-21 при стоянии окисляются с образованием олигомерных дисульфидов, при этом в ИК спектрах исчезает полоса поглощения тиольной группы.

Окислительной циклизацией тиолов (18-20) получены макроциклические дисульфиды (22-24) с выходами 56-75%.



R=CH₃ (18,22), C₆H₅CH₂ (19,23), CH₃OC(O)CH₂ (20,24)

Структура полученных макроциклических дисульфидов установлены на основании данных элементного анализа, ЯМР ¹H, ¹³C и ИК-спектров, масс-спектров MALDI-TOF, масс-спектров электронного удара.

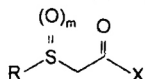
В ИК-спектрах макроциклических дисульфидов отсутствует полоса поглощения при 2560 см⁻¹, а в ЯМР ¹H-спектрах сигнал протона меркаптогруппы, что подтверждает образование дисульфидной связи.

Таким образом, на данном этапе работы показано, что 1-замещенные 3,5-бис[3-(2-гидроксиэтилтио)пропил]изоцианураты (6-9) являются удобными исходными для синтеза разнообразных соединений, в частности на их основе получены макроциклические дисульфиды. Следует отметить, что предложенный подход к синтезу макроциклов отличается простотой в исполнении и позволяет получать макроциклы различной структуры, варьируя размер цикла, вводя различные гетероатомы/функциональные группы, из легкодоступных реагентов.

2.2. Синтез изоциануратов, обладающих антимикобактериальной активностью на основе моно- и бис-(ω -метоксикарбонилметилтио)алкил)изоциануратов.

Среди структур, содержащих атом серы в различной степени окисления, связанный различными по строению спейсерами с карбоксильным, карбамоильным или карбазоильным фрагментами, найдено немало физиологически активных соединений.

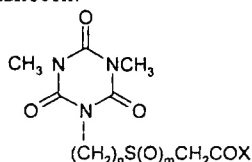
В частности, в качестве нового класса противотуберкулезных агентов предложены соединения, содержащие в структуре сульфонильную или сульфинильную группу, соединенную через одну метиленовую группу с карбамоильным или метоксикарбонильным фрагментом.



$\text{R}=\text{C}_n\text{H}_{2n+1}$, $\text{Ph}(\text{CH}_2)_n$, $\text{CH}_3\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2$; $\text{X}=\text{NH}_2$, OMe ; $m=1,2$

С нашей точки зрения введение изоциануратного фрагмента в структуру подобных соединений может обеспечить дополнительные центры связывания с определенными участками белковых молекул как за счет π - π взаимодействия, так и за счет водородных связей, что, в свою очередь, может существенно усилить физиологическую активность соединений.

В связи с этим, одной из поставленных задач нашей работы являлся синтез ряда производных тиогликолевой кислоты, содержащих изоциануратный фрагмент на различных расстояниях от атома серы, и испытание их противотуберкулезной активности:



$n=1-6, 10$; $m=1,2$; $\text{X}=\text{NH}_2$, NHNH_2

Возможны два подхода к синтезу целевых соединений: из 1-[ω -(метоксикарбонилметилтио)алкил]-3,5-диметилизоциануратов (1а-з) и 1-(2-гидрокси-3-метоксикарбосиметилтио)пропил)-3,5-дизамещенных изоциануратов 3 и 4, описанных схемами 1 и 2, которые отличаются последовательностью действий.

Следует отметить, что выбор того или иного пути синтеза целевых соединений зависит от ряда факторов, в том числе, от числа метиленовых групп между изоциануратным фрагментом и атомом серы.

Схема 1

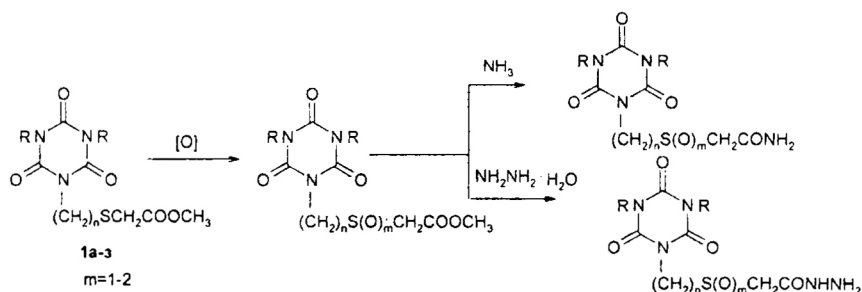
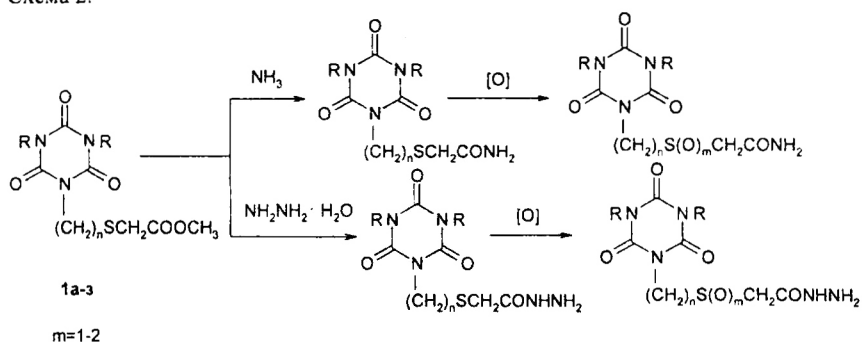
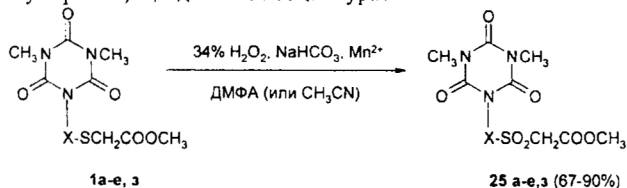


Схема 2.



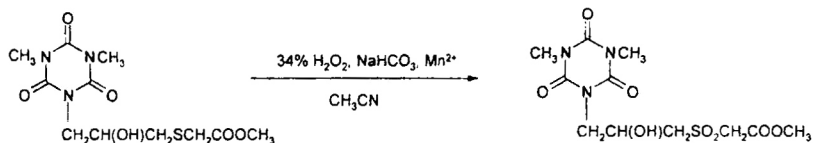
2.2.1. Окисление 1,3-диметил[ω-(метоксикарбонилметилтио)алкил]изоциануратов. Реакция Пуммерера.

Окислением сульфидов **1a-e, 3, 3** системой (34 % H_2O_2 / 0,2 М NaHCO_3 / Mn^{II}) в MeCN получены соответствующие 1-[ω-(метоксикарбонилметилсульфонил)-алкил]-3,5-диметилизоцианураты (**25a-e, 3**) и (2-гидрокси-3-метоксикарбоксиметилсульфонил)-3,5-диметилизоцианурат (**26**).



X = $(\text{CH}_2)_n$; n=1 (**1a, 25a**), 2 (**1b, 25b**), 3 (**1c, 25c**), 4 (**1d, 25d**), 5 (**1e, 25e**);

X = $(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$ (**13, 253**)



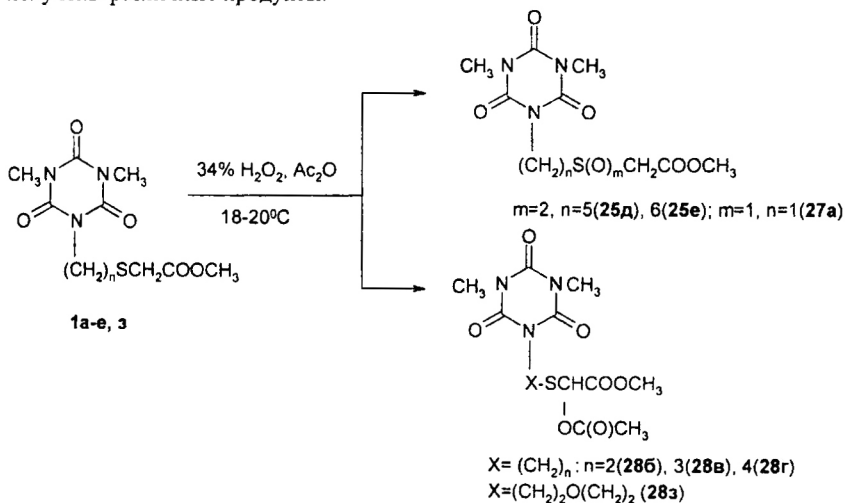
3

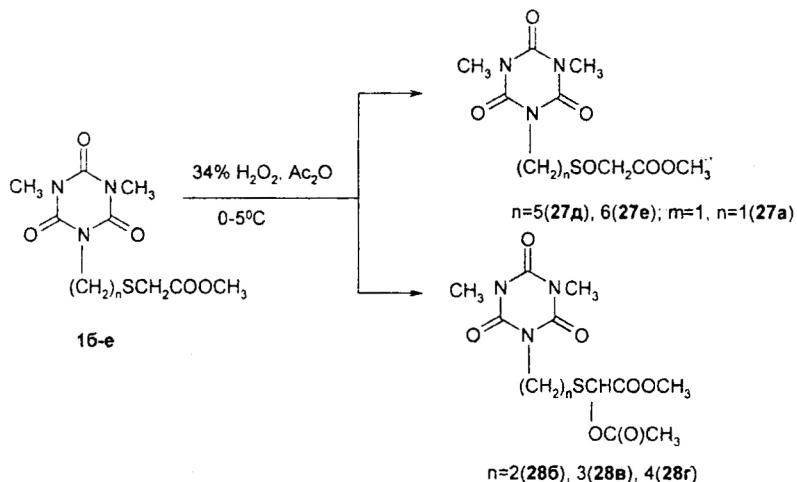
26 (62%)

В спектрах ЯМР ^1H сульфонов **25** по сравнению с исходными сульфидами **1** наблюдаются существенные сдвиги сигналов метиленовых протонов при сульфонильной группе в более слабые поля (0.61 м.д.)

В ИК-спектрах соединений **25a-e, 3** кроме полос поглощения изоциануратного фрагмента и сложноэфирной группы, появляются две интенсивные полосы в областях 1322-1336 и 1124-1115 cm^{-1} , характерные для сульфонильной группы.

С целью получения сульфоксидов было изучено окисление сульфидов **1a-e, 3** 34 %-ной H_2O_2 в уксусном ангидриде. В зависимости от температуры и от числа метиленовых групп между изоциануратным фрагментом и атомом серы были получены различные продукты.



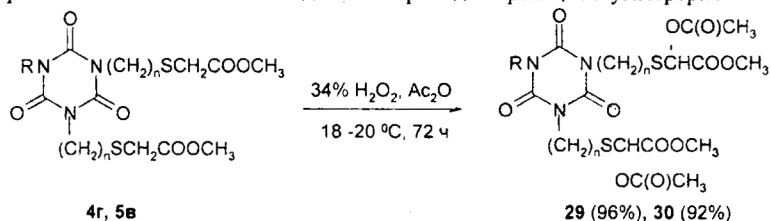


В случае соединения с $n=1$ основным продуктом реакции был ожидаемый сульфоксид 1-[(метоксикарбонилметилсульфинил)метил]-3,5-диметилизотиоцианурат (27a).

В результате окисления сульфидов с $n=2-4$ вместо ожидаемых сульфоксидов как при $18-20^\circ\text{C}$, так и при $0-5^\circ\text{C}$, были выделены соответствующие α -ацилоксисульфиды 28 б-г.

При $n=5,6$ окисление при $18-20^\circ\text{C}$ идет до сульфонов 25д,е. Для получения сульфоксидов необходимо проведение реакции при температуре $0-5^\circ\text{C}$, однако в данном случае время реакции значительно возрастает; даже при продолжительном времени проведения реакции из реакционной смеси наряду с сульфоксидом были выделены непрореагировавшие сульфиды. Необходимо также отметить, что для $n=5,6$ в спектрах ПМР реакционных смесей при $0-5^\circ\text{C}$ также наблюдались сигналы протонов СН (δ_{H} 5.9-6.0 м.д.) соответствующих α -ацилоксисульфидов 28 д,е (до 6 % по расчетам интегральных интенсивностей).

Аналогично при окислении 1,3-[4-(метоксикарбонилметилтио)бутил]-5-метилизотиоцианурата и 1,3-[3-(метоксикарбонилметилтио)пропил]-5-бензилизоцианурата H_2O_2 в уксусном ангидриде при $18-20^\circ\text{C}$ в течение 72 часов были получены соответствующие 1- R -3,5-[ω -(ацетоксиметоксикарбонилметилтио)алкил]изоцианураты с количественным выходом, т.е. проходила реакция Пуммерера.



$\text{R} = \text{CH}_3$, $n = 4$ (5b, 29); $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$, $n = 3$ (4r, 30)

В ИК-спектрах как сульфоксидов, так и α -ацилоксисульфидов присутствуют полосы поглощения, относящиеся к сложнэфирной карбонильной группе ($1740\text{--}1730\text{ см}^{-1}$), изоциануратному фрагменту ($1680\text{--}1665, 770\text{--}755\text{ см}^{-1}$), а также полосы средней интенсивности в интервале $1060\text{--}1030$, которые в случае α -ацилоксисульфидов относятся к колебаниям связи C--O--C , а в случае сульфоксидов – S=O .

В ЯМР ^1H – спектре сульфоксидов сигнал протонов метиленовой группы находящейся между сульфинильной и карбонильной, проявляется в виде АВ-системы в области $3.67\text{--}4.10$ м.д., сигнал протонов метиленовой группы, находящейся перед сульфинильной группой – в виде характерного мультиплета в области $2.84\text{--}3.30$ м.д. В ЯМР ^1H спектрах α -ацилоксисульфидов, в отличие от сульфоксидов, в области $5.93\text{--}6.01$ м.д. наблюдается синглет соответствующий CH – группе, в интервалах $2.13\text{--}2.19$ м.д. и $3.76\text{--}3.82$ синглеты одинаковой интенсивности, которые можно отнести к $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ и $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ группам соответственно. Следует отметить, что в спектрах сульфоксидов присутствует только один сигнал, относящийся к $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ в области $3.76\text{--}3.82$ м.д. Сигнал протонов CH_2S и $\text{CH}_2\text{S}(\text{O})$ фрагментов в α -ацилоксисульфидах и сульфоксидах также имеют вид мультиплетов.

Образование соединений **28** является результатом реакции Пуммерера между сульфоксидами **27**, образующимися при окислении сульфидов, и уксусным ангидридом.

Таким образом, из полученных нами экспериментальных данных следует, что различие в реакционной способности исследуемых сульфоксидов нельзя объяснить только наличием в β -положении метоксикарбонильной группы или только влиянием изоциануратного фрагмента. Очевидно, что два этих фактора совместно влияют на реакционную способность, причем она зависит именно от расстояния между сульфинильной группой и изоциануратным циклом. Наиболее реакционноспособными оказались сульфоксиды с двумя и тремя метиленовыми группами между изоциануратным фрагментом и сульфинильной группой, что можно объяснить только пространственным влиянием изоциануратного цикла либо на сульфинильную группу, либо на промежуточные продукты реакции Пуммерера. Очевидно, что такое влияние существенно меньше при $n > 3$ и, по всей видимости, невозможно при $n = 1$. Косвенно это предположение подтверждается данными РСА α -ацилоксисульфида **286**, в молекуле которого изоциануратный фрагмент повернут к ацильному фрагменту, в результате чего молекула имеет изогнутую форму (рис.10).

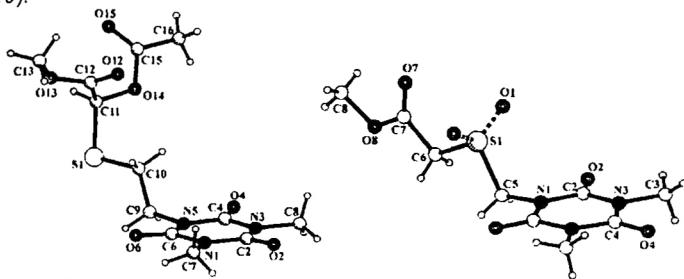


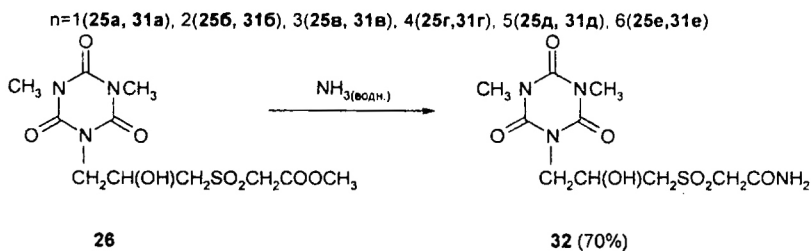
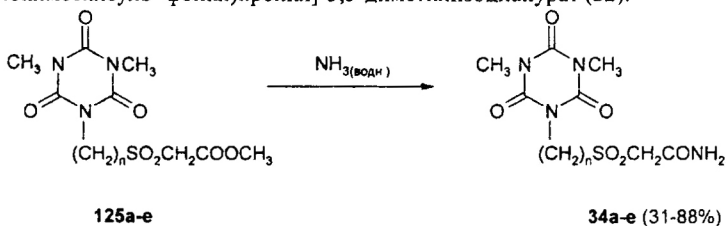
Рис. 10. Геометрия молекул соединений **286** и **27а** в кристалле.

При $n=1$ такой поворот изоциануратного фрагмента невозможен, что также подтверждает РСА: молекулы сульфида **1a** и сульфоксида **27a** имеют линейную форму (рис. 1,9).

Таким образом, окисление 1-[(ω -метоксикарбонилметилтио)алкил]-3,5-диметилизоциануратов в 34% перекисью водорода в уксусном ангидриде не приводит к получению соответствующих сульфоксидов, по крайней мере, для сульфидов с $n=2-4$, а также 1-[2-гидрокси-(3-метоксикарбоксиметилтио)пропил]-3,5-дизамещенных изоциануратов и 1-[2-(2-метоксикарбонилметилтио)этокс]этил]-3,5-диметилизоцианурата, а следовательно становится невозможным и получение целевых 1-[ω -(карбамоилметилсульфинил)алкил]- и 1-[ω -(карбазоилметилсульфинил)алкил]-3,5-диметилизоциануратов последовательностью стадий, описанной схемой 1.

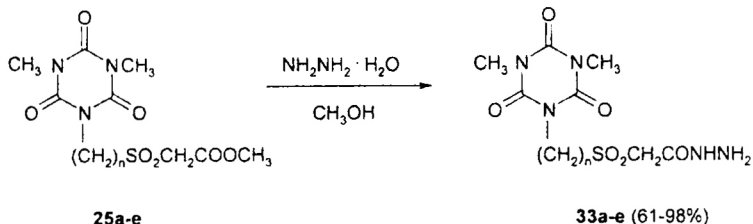
2.2.2. 1-[ω -(Карбамоилметилсульфонил)алкил]- и 1-[ω -(карбазоилметилсульфонил)алкил]-3,5-диметилизоцианураты.

Взаимодействием 1-[ω -(метоксикарбонилметилсульфонил)алкил]-3,5-диметилизоциануратов (**25a-e**) и 1-[2-гидрокси-(3-метоксикарбоксиметилсульфонил)пропил]-3,5-диметилизоцианурата (**26**) с аммиаком в водном растворе были получены соответствующие амиды - 1-[ω -(карбамоилметилсульфонил)алкил]-3,5-диметил-изоцианураты (**31a-e**) с выходами 31-88% и 1-[2-гидрокси-(3-карбамоилметилсульфонил)пропил]-3,5-диметилизоцианурат (**32**).



В ИК-спектрах соединений **31 a-e** по сравнению с исходными эфирами **25 a-e** появляются полосы поглощения, характерные для карбамоильного фрагмента $3425-3460 \text{ см}^{-1}$, $1675-1685 \text{ см}^{-1}$. В ЯМР ^1H спектрах исчезает синглет соответствующий OCH_3 -группе и появляются два уширенных синглетов группы NH_2 в области $6.5 - 7.8 \text{ м.д.}$

1-[ω -(Карбазоилметилсульфонил)алкил]-3,5-диметилизоцианураты были получены кипячением 1-[ω -(метоксикарбонилметилсульфонил)алкил]-3,5-диметилизоциануратов (**25 a-e**) с трехкратным избытком гидразингидрата.



$n=1$ (25a, 33a), 2(25б, 33б), 3(25в, 33в), 4(25г, 33г), 5(25д, 33д), 6(25е, 33е)

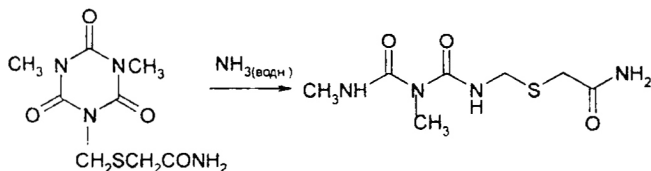
Соединения 33a-e характеризуются двумя уширенными синглетами в области 4.40-4.60 м.д. и 9.40-9.45 м.д. с соотношением интегральных интенсивностей 2:1 и относящихся к NHNH₂ группе.

2.2.3. 1-[ω-(Карбамоилметилтио)алкил]- и 1-[ω-(карбазоилметилтио)алкил]-3,5-диметилизотиоцианураты.

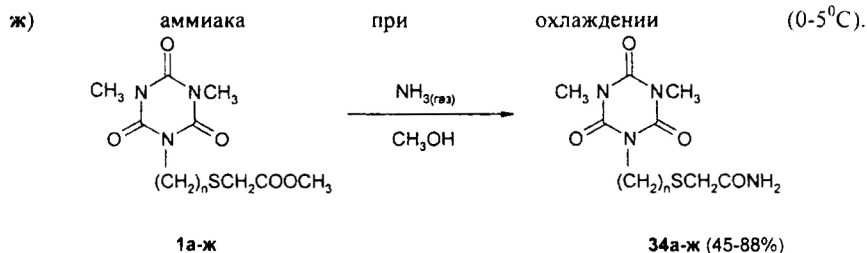
Первоначально некоторые 1-[ω-(карбамоилметилтио)алкил]-3,5-диметилизотиоцианураты (34a, б, д, е) получали при действии концентрированного водного раствора аммиака на соответствующие эфиры. Выходы целевых соединений при этом не превышали 60% и время проведения реакции было достаточно длительным.

В случае 1-[1-(карбамоилметилтио)метил]-3,5-диметилизотиоцианурата выход целевого продукта составил всего лишь 4%, в качестве же основного продукта реакции было выделено белое кристаллическое вещество, в ИК-спектре которого отсутствует полоса 757-765 см⁻¹ характерная для изотиоциануратного цикла, присутствуют полосы подтверждающие наличие карбамоильной группы (3374 см⁻¹, 3175 см⁻¹, 1653 см⁻¹). ЯМР ¹H-спектр содержит 4 сигнала в виде уширенных синглетов 8.34 м.д., 6.82 м.д., 6.73 м.д., 5.44 м.д., два из которых (6.73 м.д., 5.44 м.д.) соответствуют протонам при атоме азота карбамоильной группы. два дублета при 2.87 и 4.53 м.д., а также мультиплет 3.25-3.26 м.д.

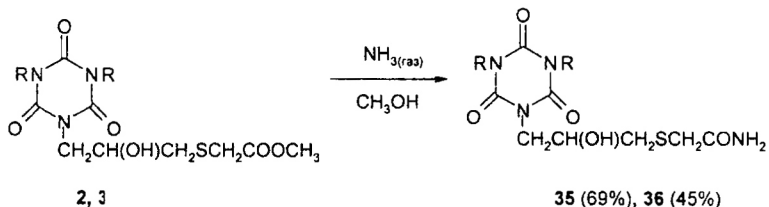
Совокупность спектральных данных и данных РСА позволило определить структуру соединения как N,N'-диметил-N''-[1-(карбамоилметилтио)метил]биурет, образующийся путем раскрытия изотиоциануратного цикла:



Чтобы избежать таких побочных процессов был разработан способ получения амидов (34 а-ж) с хорошими выходами, заключающийся в барботировании в метанольные растворы соответствующих исходных эфиров (1a-



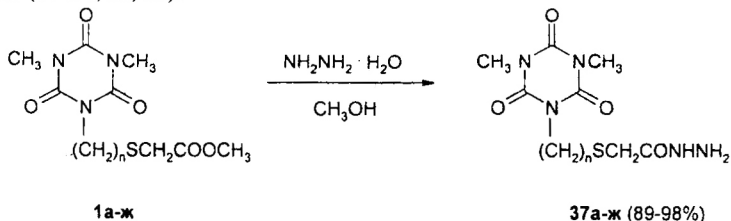
n=1(1а, 34а), 2(1б, 34б), 3(1в, 34в), 4(1г, 34г), 5(1д, 34д), 6(1е, 34е), 10(1ж, 34ж)



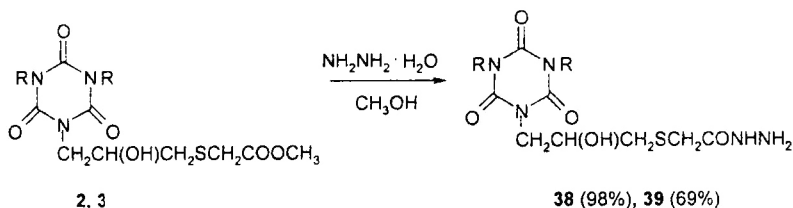
R = CH₂CH=CH₂ (35), CH₃ (36)

В ИК-спектрах амидов 34 а-ж исчезает полоса сложноэфирной карбонильной группы, появляются полосы соответствующие колебаниям NH₂ в области 3400-3350см⁻¹. В ЯМР ¹H-спектрах также появляются два уширенных синглета NH₂ группы и исчезает синглет C(O)OCH₃ группы.

Взаимодействием 1-[ω-(метоксикарбонилметилтио)алкил]-3,5-диметилизотиоциануратов (1а-з) с трехкратным избытком гидразингидрата при кипячении были получены соответствующие 1-[ω-(карбазоилметилтио)алкил]-3,5-диметилизотиоцианураты (37 а-з, 38, 39).



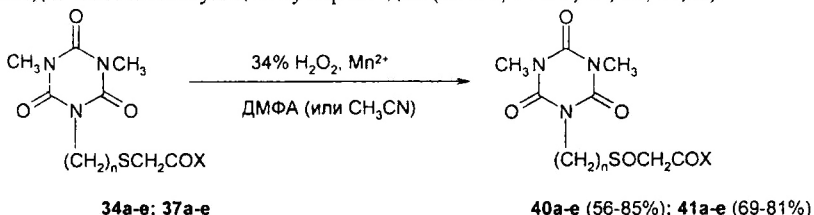
n=1(1а, 37а), 2(1б, 37б), 3(1в, 37в), 4(1г, 37г), 5(1д, 37д), 6(1е, 37е), 10 (1 ж, 37ж)



R = CH₂CH=CH₂ (2, 38), CH₃ (3, 39)

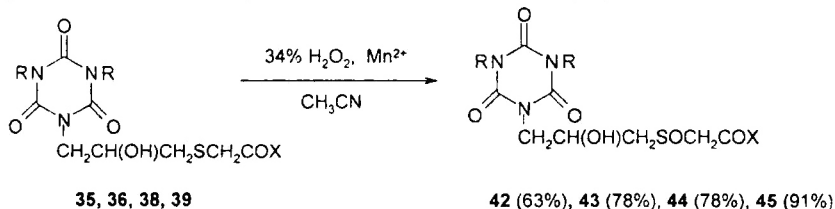
2.2.4. Окисление 1-[ω-(карбамоилметилтио)алкил]- и 1-[ω-(карбазоилметилтио)алкил]-3,5-диметилизотиоциануратов, а также 1-[2-гидрокси-(3-карбамоилметилтио)пропил]- и 1-[2-гидрокси-(3-карбазоилметилтио)пропил]-3,5-R-изоциануратов.

Окисление полученных амидов и гидразидов 37 а-е, 38, 39, 40 а-е, 41, 42 приводит к соответствующим сульфоксидам (43 а-е, 44 а-е, 45, 46, 47, 48).



X = NH₂, n = 1 (34а, 40а), 2 (34б, 40б), 3 (34в, 40в), 4 (34г, 40г), 5 (34д, 40д), 6 (34е, 40е)

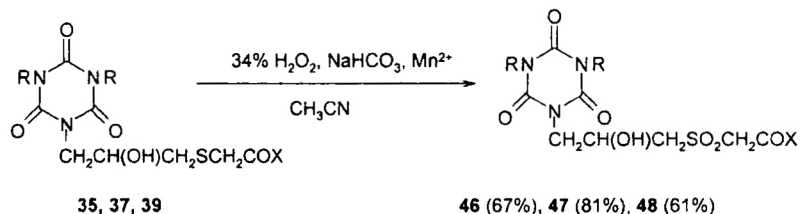
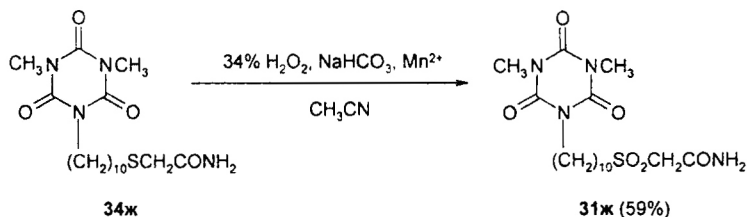
X = NHNH₂, n = 1 (37а, 41а), 2 (37б, 41б), 3 (37в, 41в), 4 (37г, 41г), 5 (37д, 41д), 6 (37е, 41е), 10 (37ж, 41ж)



X = NH₂, R = CH₂CH=CH₂ (35, 42), R = CH₃ (36, 43)

X = NHNH₂, R = CH₂CH=CH₂ (38, 44), R = CH₃ (39, 45)

Также окислением соответствующих 1-[10-(карбамоилметилтио)децил]-3,5-диметилизотиоцианурата (34ж) и 1-[2-гидрокси-(3-карбамоилметилтио)пропил]-3,5-диметилизотиоцианурата 1-[2-гидрокси-(3-карбамоилметилтио)пропил]-3,5-диметилизотиоцианурата (36) и 1-[2-гидрокси-(3-карбазоилметилтио)пропил]-3,5-R-изоциануратов (38, 39) перекисью водорода в буферном растворе NaHCO₃ в присутствии сульфата марганца были получены соответствующие сульфоны.



X=NH₂, R=CH₂CH=CH₂ (35, 46)

X=NHNNH₂, R=CH₂CH=CH₂ (38, 47), R=CH₃ (39, 48)

Таким образом, путь синтеза целевых продуктов, заключающийся в первоначальном получении амидов и гидразидов из 1-[ω-(метоксикарбонил-метилтио)алкил]-3,5-диметилизоциануратов (1 а-ж) с последующим окислением до соответствующих сульфонов и сульфоксидов (схема 2), является «универсальным», так как в отличие от обратной последовательности действий (схема 1) позволяет получить желаемые соединения с любой длиной метиленовой цепочки между изоциануратным фрагментом и атомом серы. Однако некоторые соединения удобнее синтезировать по схеме 1, что связано с легкостью обработки реакционной смеси и выделения продуктов.

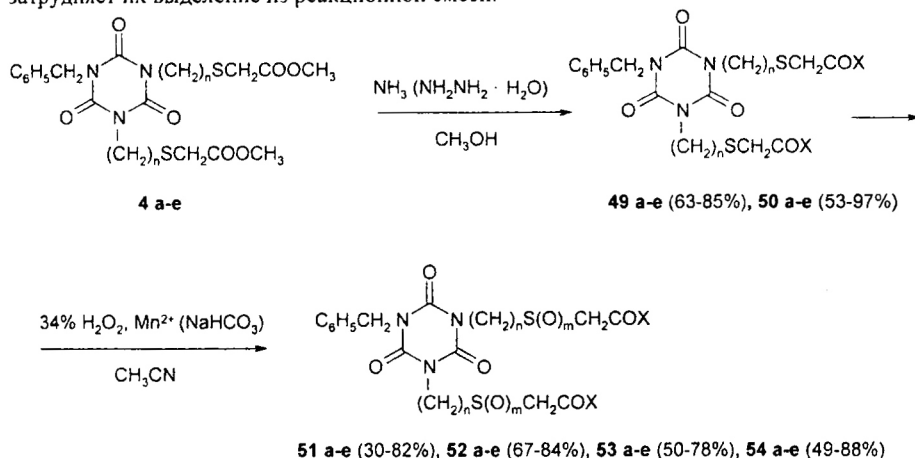
В частности, это относится к амидам и гидразидам, содержащим сульфонильную группу. В случае амидов с n= 5, 6 целесообразнее использовать водный раствор аммиака, а для соединений с n=1-4 - проводить реакцию, барботируя газообразный аммиак в метанольный раствор соответствующего эфира. Продукты в данном случае выпадают в кристаллическом виде и практически не требуют дальнейшей очистки.

2.2.5. Синтез производных тиогликолевой кислоты в ряду бензилизоцианурата.

Также по отработанным методикам были получены соответствующие производные тиогликолевой кислоты на основе бензилизоцианурата, содержащие две фармакофорные группы.

Следует отметить, что при окислении сульфидного атома серы в 1,3-[ω-(карбаомилметилтио)алкил]- и 1,3-[ω-(карбазиомилметилтио)алкил]-5-бензилизоциануратах возникают определенные трудности. Даже для получения

сульфоксидов необходимо проводить реакцию более длительное время, чем в случае монопроизводных, а в случае сульфонов требуются более жесткие условия. Целевые же 1,3-[ω-(карбамоилметилсульфинил)алкил]- и особенно 1,3-[ω-(карбазоилметилтио)алкил]-5-бензилизоцианураты очень гигроскопичны, что затрудняет их выделение из реакционной смеси.

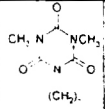


$\text{X}=\text{NH}_2$; $n=1$ (**49a**), 2(**49б**), 3(**49в**), 4(**49г**), 5(**49д**), 6(**49е**);
 $\text{X}=\text{NHNH}_2$; $n=1$ (**50a**), 2(**50б**), 3(**50в**), 4(**50г**), 5(**50д**), 6(**50е**);
 $\text{X}=\text{NH}_2$; $m=1$; $n=1$ (**51a**), 2(**51б**), 3(**51в**), 4(**51г**), 5(**51д**), 6(**51е**);
 $\text{X}=\text{NHNH}_2$; $m=1$; $n=1$ (**52a**), 2(**52б**), 3(**52в**), 4(**52г**), 5(**52д**), 6(**52е**);
 $\text{X}=\text{NH}_2$; $m=2$; $n=1$ (**53a**), 2(**53б**), 3(**53в**), 4(**53г**), 5(**53д**), 6(**53е**);
 $\text{X}=\text{NHNH}_2$; $m=2$; $n=1$ (**54a**), 2(**54б**), 3(**54в**), 4(**54г**), 5(**54д**), 6(**54е**);

3. Антимикобактериальная активность серасодержащих изоциануратов.

Изучение бактериостатической активности полученных соединений в отношении микобактерий туберкулеза штамма H37Rv проводили в бактериологической лаборатории Республиканского противотуберкулезного диспансера, используя стандартную радиометрическую ростовую систему **ВАСТЕС MGIT 960 (Becton Dickinson)**.

Несмотря на широкий ряд испытанных соединений, определенных зависимостей активности от длины метиленовой цепочки не обнаружено.

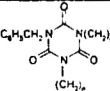
	МИК (мкг/мл)			
	$\text{SOCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	$\text{SOCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHNH}_2$	$\text{SO}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	$\text{SO}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHNH}_2$
n	0.1	1	0.5-1	1

2	1-5	0.5-1	25	1
3	1-5	1	0.5-1	0.5-1
4	-	-	0.5-1	1
5	0.1	<0.05	0.5-1	1
6	1	1	25	0.5
10	-	0.5-1	-	-

Примечания. МИК изониазида 0.1 -0.4 мкг/мл; LD₅₀=178 мг/кг;

* LD₅₀=1200 мг/кг (белые мыши).

Относительно 1-[2-гидрокси-(3-карбазоилметилсульфонил)пропил]-3,5-Р-изоциануратов (47, 48) следует отметить, что антимикобактериальная активность данных соединений была на уровне активности соединений этого ряда. То есть присутствие гидроксильной группы не влияет на активность соединения.

	МИК (мкг/мл)			
	SOCH ₂ C(O)NH ₂	SOCH ₂ C(O)NHNH ₂	SO ₂ CH ₂ C(O)NH ₂	SO ₂ CH ₂ C(O)NHNH ₂
1	-	-	-	0.05-0.1
2	0.05-0.1	-	-	0.05-0.1
3	0.1-0.55	0.05-0.1	0.1	0.1
4	0.05-0.1	-	0.1	-
5	0.05-0.1	-	0.1	0.05-0.1
6	0.1	-	0.05-0.1	-

Таким образом, 1-[5-(карбазоилметилсульфинил)пентил]-3,5-диметилизоцианурат (41д) по своим бактериостатическим свойствам в отношении микобактерий туберкулеза штамма H37 Rv оказался значительно эффективнее, чем туберкулостатик первого ряда – изониазид. Это соединение обладает выраженным бактериостатическим действием в отношении лекарственно устойчивых штаммов микобактерий и не проявляет бактериостатической и фунгистатической активности в отношении *Staphylococcus aureus* 209p, *Escherichia coli* F-50, *Bacillus cereus* 8035, грибы *Aspergillus niger* ВКМФ-1119, *Trichophyton mentagrophytes*-1773. *Candida albicans* 855-653.

Результаты изучения острой токсичности на белых мышах и крысах показали, что введение максимально возможных доз препарата (3000 мг/кг) не вызывало гибели опытных животных, кроме того, опытные животные не отличались от контрольных. Таким образом, исследуемое соединение согласно ГОСТ 12.1.007.76 относится к 4 классу – малоопасные вещества. Оно также обладает слабовыраженными кумулятивными свойствами и не оказывает раздражающего действия на кожу и конъюнктиву.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ:

1. Синтезированы ранее неизвестные моно- и бисзамещенные изоцианураты, содержащие в N-алкильных цепях на различном расстоянии от изоциануратного цикла атомы серы, входящие в состав тиольной, сульфидной, сульфинильной, сульфонильной и дисульфидной групп, путем алкилирования тиолат-ионов ω -галогенизоциануратами, а также присоединением меркаптанов по двойным связям 1-замещенных диаллилизациануратов.
2. Разработан простой и эффективный метод синтеза макроциклических дисульфидов, содержащих в контуре цикла изоциануратный фрагмент и сульфидную группу, заключающийся в окислительной циклизации соответствующих дитиолов.
3. Обнаружено, что поведение 1-[ω -(метоксикарбонилметилтио)алкил]-3,5-диметилизоциануратов при окислении сульфидной группы до сульфинильной перекисью водорода в уксусном ангидриде определяется условиями проведения реакции, числом метиленовых групп между изоциануратным фрагментом и атомом серы. В случае одной ($t=18-20^\circ\text{C}$) и пяти, шести ($t=0-5^\circ\text{C}$) метиленовых групп образуются соответствующие сульфоксиды; пяти, шести ($t=18-20^\circ\text{C}$) - сульфоны, а окисление сульфидов с двумя – четырьмя метиленовыми группами между изоциануратным циклом и атомом серы при проведении реакции в широком интервале температур приводит к только α -ацилоксисульфидам, образующихся в результате реакции Пуммерера.
4. Получен ряд неизвестных ранее производных моно- и бисзамещенных изоциануратов, содержащих на разных расстояниях от изоциануратного цикла карбамоилметил-, карбазоилметилсульфинильную или – сульфонильную группы на основе (ω -метоксикарбонилметилтио)-алкилизациануратов путем взаимодействия метанольных растворов последних с аммиаком и гидразингидратом с последующим окислением атома серы, либо обратной последовательностью действий.
5. Установлено, что производные 1,3-диметил-, 1-бензил-, а также некоторых 1,3-диаллилизациануратов, содержащих на разных расстояниях от изоциануратного цикла карбамоилметил-, карбазоилметилсульфинильную или -сульфонильную группы, оказывают ингибирующее действие на рост микобактерий туберкулеза. Антимикобактериальная активность некоторых из них на 1-1,5 порядка превосходит активность изониазида, при этом их токсичность также на порядок ниже. Данные соединения проявляют высокую специфичность к микобактериям и эффективны против резистентных к изониазиду штаммов.

Основное содержание диссертации опубликовано в следующих работах:

1. Фаттахов, С.Г. 1-Замещенные 3,5-диаллилизотиоцианураты как строительные блоки для синтеза серосодержащих макроциклических соединений. / С.Г. Фаттахов, М.М. Шулаева, Л.Ф. Сайфина, Ю.А. Ефремов, И.Х. Ризванов, С.Е. Соловьева, А.А. Нафикова, Н.М. Азанчеев, А.Т. Губайдуллин, И.А. Литвинов, В.С. Резник // Журнал общей химии, 2004. Т. 74. Вып. 8. Стр. 1368-1376.
2. Сайфина, Л.Ф. Синтез и окисление сульфидов, содержащих изотиоциануратный фрагмент. / Л.Ф. Сайфина, М.М. Шулаева, С.Г. Фаттахов, О.А. Лодочникова, И.А. Литвинов, М.Д. Залялютдинова, Ш.К. Латыпов, В.С. Резник // Изв. АН. – 2008. - № 12. С. 2391-2398
3. Воронина, Ю.К. Кристаллическая структура бромалкильных производных 6-метилурацила и изотиоциануровой кислоты. / Ю.К. Воронина, Л.Ф. Сайфина, Е.С. Романова, О.А. Лодочникова, И.А. Литвинов // Журнал структурной химии, 2009, том 50, №3, с. 608-611.
4. Sayfina, L.F. 1-Substituted 3,5-diallylisocyanurates as building units for synthesis of macrocyclic compounds. / L.F. Sayfina, M.M. Shulaeva, S.G. Fattakhov, V.S. Reznic // II International Symposium "Molecular Design and Synthesis of Supramolecular Architectures" – Kazan – 2002 - P. 42.
5. Воронина, Ю.К. Межмолекулярные взаимодействия в кристаллах изотиоциануратов, содержащих атом серы в N-алкильной цепи. / Ю.К. Воронина, О.А. Лодочникова, Л.Ф. Сайфина, С.Г. Фаттахов, М.М. Шулаева, И.А. Литвинов // Тез. докл. конференции – школы для молодых ученых «Дифракционные методы исследования вещества: от молекул к кристаллам и наноматериалам» - 2008 – Черноголовка – С. 13

*Отпечатано в ООО «Печатный двор».
г. Казань, ул. Журналистов, 1/16, оф. 207
Тел: 272-74-59, 541-76-41, 541-76-51.
Лицензия ПД №7-0215 от 01.11.2001 г.
Выдана Поволжским межрегиональным
территориальным управлением МПТР РФ.
Подписано в печать 17.11.2009 г. Усл. п.л 1,3
Заказ № К-6793. Тираж 120 экз. Формат 60х84 1/16.
Бумага офсетная. Печать - ризография.*